Beitrag zur Lehre

von der

Metaplasie und Keratosis

der

Urethral-Schleimhaut.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. phil. Carl Brügel

appr. Arzt aus Ansbach.

Mit Tafeln.

Ansbach

Druck von C. Brügel & Sohn

1904.

Beitrag zur Lehre

von der

Metaplasie und Keratosis

der

Urethral-Schleimhaut.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. phil. Carl Brügel

appr. Arzt aus Ansbach.

Mit Tafeln.

Ansbach

Druck von C. Brügel & Sohn

1904.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent:
Obermedizinalrat Professor Dr. Ritter O. von Bollinger.

Lebenslauf.

Geboren zu Ansbach am 16. Mai 1874 genoß ich den Unterricht in Volks- und Mittelschule dortselbst und bezog W. S. 1891/92 die Universität Erlangen. Nachdem ich hier und in Leipzig Jura studiert hatte, zwangen mich die Verhältnisse, das Studium zu beschließen. Ich promovierte in der philosophischen Fakultät (I. Sektion) der Universität Erlangen und zog nach Ansbach, wo ich bis Ende 1898 verblieb. Im darauffolgenden Jahre siedelte ich nach München über, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. W. S. 1903 unterzog ich mich der medizin. Approbationsprüfung, die 13 Juni 1904 beendet wurde.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549027_0113

Die Verhornung von Schleimhäuten ist ein Umwandlungsprozeß, der schon seit Jahrzehnten bekannt ist, über dessen Histogenese jedoch in manchen Punkten noch keine einheitliche Anschauung herrscht. In Werken und Abhandlungen aus dem Anfang der 80er Jahre — so bei Dittel, Harnröhrenstricturen — ist als häufiger Befund bei bestimmten Arten von Stricturen, namentlich bei der callösen Form, eine Epidermisierung des narbig verengten Harnröhrenbezirkes betont. Und es hat sich bestätigt, daß sich selbst umfangreiche Verhornungen in der Urethralschleimhaut auf dem Boden von stricturierten Stellen nicht allzu selten finden.

Im Jahre 1902 hatte ich Gelegenheit, im hiesigen pathologischen Institut drei Fälle von hochgradiger Bildung von Hornsubstanz zu sehen, so daß es am Platze zu sein scheint, an der Hand dieser Fälle den Verhornungsprozeß in seinen makroskopischen und histologischen Erscheinungsformen näher zu betrachten.

Ich möchte vorausschicken, daß uns die Anamnese in den beiden Fällen, die ich zuerst beschreiben will, vollständig im Stiche läßt. Dieselben stellen somit zufällige Befunde bei der Section dar. Es ist sehr zu bedauern, daß jegliche Angaben fehlen über die Dauer der Erkrankung, die subjectiven Beschwerden und über allenfallsige endoskopische Befunde.

Fall 1.

Mann, 71 Jahre. Taglöhner. Körperlänge 1,63. Gewicht 40 kg. Sections-Journal Jahrg. 1902. No. 122.

Anatomische Diagnose: Subacute käsige Tuberculose beider Oberlappen mit frischen Nachschüben. Chronische adhaerierende Pleuritis an beiden Oberlappen. Adipositas cordis und Dilatation der rechten Kammer. Eitrige Cystitis. Chronische Urethritis. Strictur in der Pars pendula.

Der Sectionsbefund des Urogenitaltractus lautete: In der Harnblase findet sich eitriger Urin. Die Blasenschleimhaut ist graurötlich gefärbt, erheblich verdickt und gewulstet. Nach Eröffnung der Harnröhre (Schnittführung auf der unteren Seite) zeigt sich folgendes Bild: Die Urethra ist in ihrem vorderen Teil in eine starrwandige Röhre von wechselndem Lumen umgewandelt. Im mittleren Drittel des Pars pendula befindet sich eine sehr verengte Stelle. Die Schleimhaut ist bis hinauf in die Pars bulbosa bedeckt mit einer weißlichen Masse in Form von unregelmäßigen Auflagerungen; dieselben sind äußerst derb und an einzelnen Stellen von ihrer Unterlage abgehoben, so namentlich in der Fossa navicularis. Im mittleren Drittel der Pars pendula sind die leistenförmigen Erhebungen noch mehr ausgeprägt als im distalen Drittel, so daß hier — an der stricturierten Stelle — die Wegsamkeit der Harnröhre erheblich beeinträchtigt ist. Proximalwärts verschwinden die Auflagerungen allmählich. Im letzten Drittel der Pars pendula hat die Schleimhaut epidermisähnliche Beschaffenheit, während in der Pars bulbosa sowie in der Urethra posterior makroskopisch keine Veränderungen zu konstatieren sind. (Vgl. Abbildg. Tafel I.)

Die Prostata ist induriert, aber nicht vergrößert.

Fall 2.

Mann, 41 Jahre. Schreiner. Körperlänge 1.70. Sections-Journal Jahrg. 1902. No. 335.

Anatomische Diagnose: Chronische Tuberculose beider Lungen. Ulcerierende Tuberculose des Darms. Tuberculose der mesenterialen Lymphdrüsen. Beginnende Nierenschrumpfung. Strictur in der Pars membranacea der Harnröhre. Keratoris urethrae.

Aus dem Sectionsberichte:

In der Fossa navicularis sind von Hirsekorn- bis Stecknadelkopfgröße einige weißliche Stellen. Im distalen Drittel der Pars pendula ist die Schleimhaut frei von Auflagerungen, von blaßroter Farbe. Die Lacunen und Drüsenmündungen sind sehr deutlich. Feine Spangen ziehen von der Medianlinie gegen die Schnittränder hin. Im mittleren und oberen Drittel der Pars pendula werden die Morgagni'schen Taschen und die Drüsenmündungen seltener. Auflagerungen und Längsfalten fehlen auch hier. An der stricturierten Stelle ist die Schleimhaut ganz verödet und durch weißlich verfärbte, sich hart und spitz anfühlende Auflagerungen und Excreszenzen ersetzt. Proximal von der stricturierten Stelle bietet sich ein Bild ausgedehntester Verwüstung. Der Grund der Pars membranacea sieht wie ein gepflügtes Ackerfeld aus. Tiefe, rötliche Furchen trennen die einzelnen weißen Kämme. Dazwischen befinden sich Einrisse und Narben sowie trichterförmige Vertiefungen. Das Bild ändert sich erst am Caput gallinaginis; das Caput selbst ist auf seiner Wölbung intact. In den proximal davon gelegenen Partien der Pars prostatica sind Schleimhautdefecte und Faltenbildungen vorhanden. Die Harnröhre ist an sich nicht weit, das orificium extern. eng. Hinter der Fossa navicularis befindet sich auf eine kurze Strecke eine Erweiterung;

sodann verengert sich die Röhre continuierlich, um am Übergang der Pars bulbosa in die Pars membranacea auf die Strecke von 2 cm die abnorme Enge von 0,2 cm anzunehmen. Diese hochgradig stricturierte Stelle liegt an ihrem distalen Ende 14,0 cm von orificium externum entfernt. Proximalwärts erweitert sich das Lumen spindelförmig, um kaum 2 cm höher — noch in der Pars membranacea — die Breite von 1,8 cm anzunehmen. Blase contrahiert. Schleimhaut verdickt. Prostata ist nicht hypertrophisch, aber induriert. (Vgl. Abbildg. Tafel II.)

Während die beiden soeben beschriebenen Fälle, wie erwähnt, zufällige Befunde darstellen, ist bei

Fall 3

eine genaue Krankengeschichte vorhanden, für deren freundliche Überlassung ich dem behandelnden Arzte, Herrn Dr. Krecke an dieser Stelle nochmals verbindlichst danke. Aus der Krankengeschichte entnehme ich folgendes:

Patient, der im 55. Jahre steht, acquirierte im Alter von 15 Jahren i. J. 1860 eine Gonorrhoe, welche er anfänglich mit Kupfersulfatlösung behandelte. Nach Verlauf eines Jahres stellten sich Stricturerscheinungen ein, welche den Patienten veranlaßten, verschiedentlich zu bougieren. Im Jahre 1872 riß sich Patient dabei ein Gefäß auf, sodaß eine sehr starke Blutung erfolgte, die erst nach wiederholter Injection von Liqu. ferri sesquichlorat. stand. Als die Stricturerscheinungen sich steigerten und heftige Prostataschmerzen auftraten, setzte Patient die inzwischen unterlassene Bougiebehandlung fort. Die Beschwerden verschwanden bald vollständig. Im Jahre 1875 heiratete Patient und blieb gesund bis Anfang der 80er Jahre. Da traten wieder Beschwerden auf, sodaß das Bougieren wieder begonnen und jahrelang fortgesetzt wurde. Im Jahre 1887 trat eine Cystitis hinzu, die bis 1900, also

bis zum Eintritt in die chirurg. Privatklinik des Herrn Dr. Krecke bestanden hat. — Der objective Befund war folgender: Am Penis findet sich an der unteren Seite unmittelbar hinter der Glans eine schräg von vorn nach hinten verlaufende, $2^1/_2$ cm lange und $^3/_4$ cm weite Wunde mit gut granulierendem Grund. Am Damm zwischen Scrotum und Mastdarm constatiert man eine weitere, etwa 5 cm lange und 1 cm breite, gut granulierende Wunde, die in die Tiefe führt. Der Grund der letzteren ist nicht zu sehen. Der Urin dringt sowohl aus der Wunde am Damm als auch aus der Pars cavernosa heraus. — Die Untersuchung mit Bougies ergibt, daß der vordere Teil der Harnröhre nur von einem Bougie von 2 mm Durchmesser passierbar ist. Nach Passierung dieses Hindernisses kommt im hinteren Teil der Pars cavernosa ein zweites Hindernis, das aber von der Sonde ziemlich gut überwunden wird. Das Vordringen in die Blase geht glatt von statten.

Patient wird täglich bougiert. Nach 16tägiger Behandlung läßt sich No. 13 ohne Schwierigkeiten einführen. Ein Monat später ist die Harnröhre kaum mehr für No. 8 durchgängig. Dem Patienten wird die Excision vorgeschlagen. Als sich nach einigen Wochen Eiter aus der hinter der Glans gelegenen Fistel — die Fistel am Damm war nahezu ganz zugeheilt — entleerte, wurde die Operation nach Boutonière vorgenommen. Die Urethra wurde 6 cm hinter der Penisspitze eröffnet. Es ergab sich, daß die Schleimhaut daselbst mit etwa hirsekorngroßen Granulationen besetzt und nach der oberen Wand zu ausgebuchtet war. In dieser Bucht also fing sich so häufig das Bougie und konnte nicht mehr weiter vordringen. Die ganze Umgebung dieser Stelle war außerordentlich stark bindegewebig verdickt. Jetzt konnten Bougies bis zu No. 22 eingeführt werden. Es wurde die Harnröhre

an der Divertikelstelle in Ausdehnung von 3 cm reseciert und der Harnröhrenstumpf an die Hautwunde angeheftet. Die Heilung ging gut von statten; allein nach drei Monaten trat eine erhebliche Verengerung der künstlich geschaffenen Harnröhrenmündung ein, sodaß dieselbe geschlitzt werden mußte. Patient litt außerdem an Darmkrebs; er starb am 31. I. 02.

Die Section wurde am 1. II. 02 von Herrn Professor Dürck im Friedhofe vorgenommen und hatte folgendes Ergebnis:

57 Jahre; höherer Offizier. Sections-Journal No. 95.

Anatomische Diagnose: Ringförmiges Carcinom des Kolon ascendens mit Vereiterung und Durchbruch nach außen. Metastasen im Pankreas mit Einwucherung in die Magenwand. Chronische, fibröse, stenosierende Urethritis deformans. Urethralfistel. Abscess im rechten Prostatalappen.

Aus dem Sectionsbericht über das uropoëtische System:

Die Blase ist ziemlich weit, dickwandig, mit sehr stark gewulsteter, intensiv geröteter, von Blutungen durchsetzter Schleimhaut, weit einspringenden Trabekeln, zwischen denen sich recessusartige Taschen gebildet haben.

Die Harnröhre ist im Bereiche der Pars prostatica gut durchgängig, ihre Wandung sehr stark zerklüftet. Das Caput gallinaginis ist in mehrere streifenförmige, unregelmäßige Wülste zerlegt. In der Pars membranacea ist die Schleimhaut außerordentlich dünn, sehr gerötet, leicht einreißend, das unterliegende Gewebe zunderartig zerfallen. Die Pars pendula ist verkürzt; die Urethra stellt hier eine außerordentlich dickwandige, rigide Röhre von unregelmäßigem Kaliber dar. Die Schleimhaut zeigt hochgradige Veränderungen in Form von leistenförmigen

und brückenartigen Einziehungen und Vorsprüngen, welche von einer Schleimhautstelle zur anderen hinüberziehen und zum Teil tiefe Taschen begrenzen. Teilweise sind feine, körnige und buckelartige Excrescenzen eingelagert, über welchen das Epithel eine graugelbliche Farbe und eine beträchtlich vermehrte Consistenz zeigt.

An der Basis des Penis, über dem Septum des Scrotum befindet sich eine für einen dünnen Bleistift durchgängige Fistel, welche offenbar von Epidermis ausgekleidet ist und mit der Urethra in Verbindung steht, die an dieser Stelle ihre Ausmündung nach außen hat. Die vordere Harnröhre ist nur in Form eines kleinen Stückes der Fossa navicularis und der angrenzenden Partien noch erhalten. Das zwischenliegende, bis zur Ausmündung an der Fistel reichende Stück fehlt vollkommen und ist durch einen derben Bindegewebsstrang ersetzt.

Die Prostata ist im Bereiche des rechten Lappens sehr stark vergrößert; beim Einschneiden findet sich in in demselben eine buchtige, mehrkammerige, insgesamt fast wallnußgroße Höhle, welche mit grünlichem Eiter gefüllt ist.

Nieren und Ureteren ohne pathologischen Befund. —

Da der mikroskopische Befund bei den drei Fällen wesentlich das gleiche Bild bietet, so beschränke ich mich darauf, eine genaue Beschreibung des Fall 1 zu geben. Gehärtet wurde in Alkohol, eingebettet in Paraffin. Infolge der ausgiebigen Verhornung einerseits, der enormen Derbheit der Tunica albuginea andererseits bot das Schneiden des Präparates mit dem Mikrotom einige Schwierigkeiten. Die Färbung wurde nach Gram vorgenommen und lieferte sehr instructive Bilder. (Vgl. Abbildg. Tafel III.)

Histologischer Befund:

Die Tunica propria erscheint im ganzen etwas skle-

rosiert, die Faserbündel des Bindegewebes liegen sehr fest und dicht aneinander, schließen wenige Kerne ein und sind auf größere Strecken zu hyalinen Schollen miteinander verbacken. Die kleinen Arterien in derselben dickwandig und von engem Kaliber. Der Abschluß gegen das Epithel zu ist an verschiedenen Stellen sehr verschieden gestaltet. Während auf weite Strecken hin die obere Grenze ganz glatt verläuft, erhebt sich das Bindegewebe an anderen Stellen zu einem hohen, aber ebenfalls unregelmäßig gestalteten Papillarkörper, der teils mit feinen, fingerfömigen, teils mit breiteren, kegelförmigen Fortsätzen ins Epithel eindringt. Die Papillen selbst bestehen aus einem ziemlich lockeren, fast reticulär gestalteten Bindegewebe, in dessen Maschen zahlreiche Rundzellen mit dunklen, granulierten Kernen eingestreut sind. Daneben finden sich rundliche oder spindelförmige, etwas größere Zellen, welche mit kleinen, gelbbräunlichen Häufchen von feinkörnigem Pigment beladen sind. Über diesem Stratum proprium erhebt sich nun ein an verschiedenen Stellen verschieden stark ausgebildeter Epithelbelag. Auf weite Strecken hin ist derselbe ganz niedrig und besteht nur aus einer mehrfachen Lage ungemein dünner, flacher Epithelplättchen, unter denen sich kein deutliches Stratum basale erkennen läßt. An anderen Stellen dagegen sieht man zunächst unter diese Epithelplättchen palisadenförmig angeordnete höhere Zellreihen treten, welche zum Teil eine sehr deutliche Cylinderform annehmen. Da aber, wo ein deutlicher Papillarkörper ausgebildet ist, liegt ein dickes, vielfach geschichtetes Plattenepithel demselben auf. Hier ist die Basalschicht deutlich und regulär ausgebildet. Über demselben erhebt sich das polygonalzellige Stratum mucosum mit wohl entwickelten Stachel- und Riffzellen. Die Kerne dieser Zellen sind groß, bläschenförmig, mit

zartem Chromatinnetz und mit 1—2 kleinen Nucleoli ausgestattet. Nach oben zu platten sich diese Zellen mehr und mehr ab und gehen an vielen Stellen in ein ausgesprochenes Stratum granulosum über. Die hier rankenförmig ineinander geschobenen Zellen von breit spindelförmiger Gestalt sind dicht beladen mit zackigen, sehr verschieden großen, mit Hämatoxylin stark färbbaren Körnchen, welche den Kern dicht umgeben und sich nach oben zu allmählich in ganz feine, granulierte, kernlose Plättchen umwandeln. Über dieser Schicht liegt dann weiter an vielen Stellen ein sehr starkes Stratum lucidum, welches bei Ausführung der Gram-Färbung die intensive Hornreaction ergibt. Wir haben also in diesem Falle alle Umwandlungsstadien des Epithels von der einfachen Metaplasie bis zur Ausbidung einer compliciert gebauten Epidermis. Letztere ist aber nur an den Stellen vollständig zur Ausbildung gekommen, wo sich von der Tunica propria ein gefäßtragender Papillarkörper entwickelt hat. —

Der Vorgang der Keratosis ist eng verknüpft mit den Epithelveränderungen, die man als Metaplasie zu bezeichnen pflegt. Es wird sich daher zweckdienlich erweisen, einige Worte über die Metaplasie vorauszuschicken.

Mit dem Namen Epithel-Metaplasie hat Virchow jenen cellulären Umbildungsprozeß bezeichnet, dessen Endergebnis die Erzeugung neuer Gewebsformen und dessen Merkmal die Persistenz der Zellen bei Veränderung des Gewebscharakters darstellt. Aus dieser Definition ergibt sich ohne weiteres, daß solche Umbildungsprozesse einerseits auf zahlreichen Gebieten des physiologischen Lebens — z. B. bei der Osteogenese — eine hervorragende Rolle spielen, andererseits für eine Reihe von pathologischen Vorgängen die anatomische Grundlage bilden.

Die physiologische Metaplasie gehört nicht in den Rahmen dieser Abhandlung. Wir wenden uns daher sogleich der pathologischen Seite dieser Umgestaltungsvorgänge zu. Eine Epithel-Metaplasie kann offenbar nur da stattfinden, wo Zellmembranen vorhanden sind, also an den Schleimhäuten und serösen Häuten. Und zwar wird aus dem normalerweise vorhandenen Epithel unter gewissen noch näher zu beschreibenden pathologischen Verhältnissen stets ein Epithel niedrigerer Dignität entstehen. Cylindrische Zellen nehmen den Charakter des Plattenepithels an — man spricht dann von einfacher Metaplasie, während platte Zellen eine dermoide Umwandlung erfahren, epidermisiert werden.

In vielen Fällen sehen wir, daß in letzter Instanz mechanische Verhältnisse die Ursache von Änderungen des morphologischen Zellcharakters abgeben. So ist z. B. seit langer Zeit bekannt, daß die niedrigen, platten, oft kernlosen Alveolar-Epithelien der Lunge unter besonderen Bedingungen sich in bestimmter Weise umwandeln können. Wenn nämlich der normalerweise auf denselben lastende Luftdruck dadurch aufgehoben wird, daß kleinere oder größere Lungenabschnitte durch Verlegung von Bronchien oder durch indurative Prozesse, wie bei chronischer Tuberculose, indurativer Pneumonie etc., dauernd atelektatisch werden, so erzeugt das Plattenepithel der Alveolen hohe, cubische oder gar cylindrische Zellformen, welche reihen- oder zeilenförmig die übrig gebliebenen Spalträume auskleiden und nach ihrem ersten Beobachter als Friedländer'sche Epithelwucherungen bezeichnet werden.

Umgekehrt kann man noch öfter beobachten, daß unter der Einwirkung von länger dauernden mechanischen Insulten einschichtiges Cylinderepithel zunächst mehrzeilig wird und daß weiterhin eine Proliferation von platten-

förmigen Epithelien stattfindet, so daß zuletzt der Zellcharakter völlig geändert erscheint und an Stelle des palisadenförmigen Cylinderepithelbelages eine epidermisartige Bedeckung getreten ist. Das kann sowohl eintreten bei Reizwirkung, welche zunächst nur die Oberfläche des Epithelbelages treffen, wie z. B. in der Gallenblase bei Cholelithiasis, in der Trachea nach längerem Verweilen der Trachealcanüle, in den oberen Harnwegen bei Concrementablagerungen daselbst, als auch bei chronisch entzündlichen Vorgängen, die sich vorwiegend im Stratum proprium der betreffenden Deckhaut abspielen, ganz besonders als Begleiterscheinung von chronischen katarrhalischen Prozessen. In diesen Fällen sehen wir dann ganz gewöhnlich die Ausbildung eines mehr oder minder compliciert gebauten Papillarkörpers, wie er sonst nur in der Cutis oder in Schleimhäuten mit Plattenepithelbelag vorkommt. Die Papillen werden dann gewöhnlich zunächst von einer cylindrischen Basalschicht überkleidet, die nach oben in ein Stratum spinosum übergeht, welch letzteres ein Stratum granulosum sowie echte, verhornte Schichten in wechselnder Mächtigkeit ausbilden kann.

An einer ganzen Reihe von Körperstellen werden derartige celluläre Veränderungen gefunden. So beobachtet man solche Vorgänge an einzelnen Abschnitten des Respirationstractus: Nase, Larynx, Trachea und Bronchien, im Magendarmkanal, in der Gallenblase und in allen Abschnitten des Urogenitaltractus. Eine größere Anzahl von Fällen dieser Art sind beschrieben. Da das Endresultat im wesentlichen stets das gleiche ist, so kann ich mich darauf beschränken, auf die Factoren hinzuweisen, die zusammenwirken müssen, um eine Zellmetaplasie zu erzeugen. Es sind folgende: es müssen Reizzustände irgend welcher Art vorhanden sein; dieselben müssen eine gewisse

Zeit lang mit einer genügenden Intensität einwirken. Dabei ist auch die Resistenz des alterierten Gewebes in Betracht zu ziehen. Daß Reizzustände vorhanden sein müssen, ist ohne weiteres verständlich; ebenso, daß die Reizeinwirkung eine chronische und genügend intensive sein muß. Auch die Widerstandsfähigkeit des betroffenen Gewebes wird nicht gleichgültig sein können. So betont Kanthak in seinen Studien über die Histologie der Larynxschleimhaut, daß bei Kindern die Epithelumwandlung viel schneller vor sich geht als bei Erwachsenen. Die Intensität und die Dauer der Reizeinwirkung werden in directem Verhältnis stehen zu der Ausdehnung der Metaplasie. Je heftiger ein Reiz einwirkt, um so geringere Dauer dieses Zustandes ist nötig zur Anregung der Gestaltsveränderung des Zellbelages. Das Cylinderepithel des Kehlkopfes wird den durch chronische Laryngitis bewirkten Reizzuständen lange Zeit Widerstand zu leisten vermögen. Sitzt aber nach erfolgter Tracheotomie die Canüle schlecht, so wird infolge der Druckwirkung der letzteren die Epithelveränderung in viel kürzerer Zeit vor sich gehen. Diese Erwägungen bringen uns von selbst auf einen weiteren höchst wichtigen Punkt. Welcher Art können diese Reize sein? Einige Möglichkeiten haben wir schon erwähnt: Chronische Entzündung, chronischer Katarrh, Druckwirkung. Auch spezifische Reize tuberculöser oder luischer Natur fördern die epithelialen Umwandlungsprozesse. So findet man in der Umgebung von tuberculösen Ulcerationen, die im Bereich von Cylinderepithel liegen, regelmäßig Plattenepithel. Concrementbildungen regen gleichfalls die Zellen zu Gestaltsveränderungen an. In diesem Sinne berichtet Ohloff über Umwandlung des Epithels der Gallenblase infolge von Gallensteinen, während Chiari bei einem höchst seltenen

Falle von Indigosteinbildung in den Nierenkelchen und -becken ausgedehnte metaplastische Vorgänge in der Schleimhaut nachwies, die von den Nierenkelchen herabreichten bis nahe an die Einmündungsstelle der Ureteren in die Blase. Als aetiologisches Moment für Epithelmetaplasie sind meiner Ansicht nach auch chemische Reize in Betracht zu ziehen. Allerdings wird ihre Wirkung in der Hauptsache eine indirecte sein, indem durch das chemische Agens zunächst eine Entzündung der Schleimhaut herbeigeführt wird. In der mir zur Verfügung stehenden Literatur finde ich keinerlei Angaben über angestellte Versuche. Das Tierexperiment könnte wohl am besten darüber Aufschluß geben. Auch die Frage ist noch offen, inwieweit andauernde Dehnung von Epithelschichten z. B. durch submucöse gutartige Tumoren — denn bei malignen Neubildungen käme nur die chronische Entzündung in Betracht — eine celluläre Gestaltsveränderung herbeizuführen vermögen. Küstner hat bei einem Uteruspolypen als Deckepithel platte Zellen gefunden. Vielleicht nimmt das Uterusepithel bei seiner enormen Umbildungsfähigkeit in dieser Hinsicht eine Sonderstellung ein.

Ist die Umwandlung des Cylinderepithels in Plattenepithel erfolgt, so ist der Schritt zur Epidermisierung nur ein kurzer. Das Plattenepithel ordnet sich mehrschichtig an und aus dem bindegewebigen Substrat schießen Papillen hervor. Wir haben dann das Bild, das Virchow in voller Schärfe gezeichnet und Pachydermia genannt hat. Die Epidermisierung ist aber damit noch nicht vollendet. Es fehlt noch ein charakteristisches Merkmal der Epidermis, die Verhornung der oberflächlichsten Lagen. Diese erfolgt wohl auf Grund nutritiver Störungen. Infolge der Wucherung der Epithelschichten vermag die Ernährungsflüssigkeit nicht mehr in genügender Weise

die äußersten Zellagen zu erreichen. Die Zellen verlieren ihre Kerne und es treten in der gleichen Weise wie in der Epidermis Verhornungsprozesse auf. Es entsteht die typische Zweiteilung, so daß wir ein Stratum corneum und ein tiefer gelegenes Rete Malpighi mit seinen Stachel- und Riffzellen unterscheiden können. Posner stellt noch eine weitere Forderung: Er verlangt den Nachweis eines Stratum granulosum. Dieselbe ist nicht ohne Widerspruch geblieben. Namentlich Kanthak bestreitet, daß die Körnerschicht das Kriterium für die epidermoidale Metamorphose bildet. Wir werden uns später mit dieser Frage noch zu beschäftigen haben.

Posner weist ferner darauf hin, daß die Verhornungen von Schleimhäuten besonders an den verschiedenen Körpereingängen auftreten. Während Virchow diesen Stellen „dermoiden" Charakter zuschreibt, versucht Posner eine entwicklungsgeschichtliche Erklärung zu geben. Er erinnert daran, daß insbesondere Schleimhautgewebe ektodermaler Herkunft, wie exacte Untersuchungen ergeben haben, zur Verhornung neigen. Der Autor kommt aber auf Grund seiner eigenen Studien schließlich zu dem Resultat, daß auch Gewebe meso- oder entodermaler Abkunft epidermidal entarten kann; er erkennt am Schlusse seiner Abhandlung über die Pachydermia mucosae an, daß „die Lehre von der Spezifität der Keimblätter kein ausnahmsloses biologisches Grundprinzip" darstellt.

Aber auch der „dermoide Habitus", auf den Virchow, wie bereits erwähnt, Gewicht legt, vermag nicht als stichhaltige Erklärung zu gelten. Das Epithel der Harnröhre z. B. weist normalerweise sicherlich keine der Epidermis ähnliche Structur auf.

Wir werden der richtigen Deutung dieser Erscheinung wohl näher kommen, wenn wir den Vorgang der Horn-

production von einem anderen Gesichtspunkt aus betrachten. Die Zellen besitzen die Fähigkeit, sich veränderten Verhältnissen anzupassen und auch anderen Anforderungen als denen, welche gewöhnlich an sie gestellt werden, zu genügen. Diese Anpassungsfähigkeit kommt auch in diesem Falle zum Ausdruck; die Hornbildung soll dem Körper als Schutzmittel dienen gegen die Insulte verschiedenster Art.

Es wurde oben bereits des Stratum granulosum Erwähnung getan, jener Zellschicht, die in dem Grenzgebiete zwischen den protoplasmareichen Zellen des Rete Malpighi und den verhornten Zellagen des Stratum corneum sich findet. Langerhans hat diese histologisch überaus interessante Zellschicht näher beschrieben und mit dem Namen Körnerschicht belegt. Die Bezeichnung Stratum granulosum stammt von Unna. Über die Bedeutung dieser Körnerschicht ist noch keine Verständigung unter den Autoren erzielt worden, von denen ich außer den beiden genannten Forschern noch Ranvier, Waldeyer, Zander, Buzzi und Lazansky anführe. Über eine Reihe von Punkten besteht allerdings eine übereinstimmende Anschauung, so über die topographische Lage der granulierten Schicht, wie auch über die Morphologie der Körnerzellen. Ihre Größe geht parallel mit der Mächtigkeit des Stratum corneum, in ihrer Gestalt sind dieselben variabel. Da, wo eine breite Hornschicht vorhanden ist, erscheinen sie rhombisch oder spindelförmig. An den anderen Stellen sind sie stark abgeplattet. Wir finden sie in der normalen Oberhaut des ganzen Körpers und bei allen jenen pathologischen Veränderungen an Schleimhäuten und serösen Häuten, die durch Epidermisierung charakterisiert sind. Die Körner, deren Form rund, oval oder eckig sein kann, liegen intracellulär. Ihr Auftreten und Verschwinden

erfolgt nicht plötzlich. Unna und Waldeyer geben an, daß die Körner in den unteren Lagen des Stratum granulosum zuerst nur in der Umgebung des Kernes auftreten, in den nächst oberen Schichten dagegen massenhaft vorhanden sind, sodaß sie die Zelleiber ganz ausfüllen; in den darunter befindlichen Lagen verschwinden dieselben allmählich wieder.

Zur Färbung empfiehlt Lazansky Hämatoxylin und Ranvier ammoniakalisches Pikrokarmin. Zander erhielt gute Bilder mit Methyleosin, während Unna mit Hämatoxylin überfärbt und dann kurze Zeit Essigsäure zur Entfärbung einwirken läßt. Sehr empfehlenswert ist Alaun-cochenille; ich erzielte damit recht gute Bilder.

Daß die Körner eine wichtige Rolle beim Verhornungsprozeß spielen, wird allgemein anerkannt. Worin aber die physiologische Aufgabe der Körnersubstanz besteht, ist noch unaufgeklärt. Unna neigt zu der Ansicht, daß „die Entstehung der Körner eine Begleiterscheinung des Verhornungsprozesses ist, welche durch den Verhornungsprozeß selbst herbeigeführt wird, daß aber nicht umgekehrt das Auftreten des Kerato-Hyalin zur Verhornung führt". In directem Widerspruch damit steht Waldeyer; er glaubt, „daß die Körner selbst dazu beitragen, den verhornten Zustand der Zellen herzustellen".

Wie in dieser Frage, so finden wir auch hinsichtlich des chemischen Verhaltens der Körnersubstanz keine einheitliche Anschauung unter den Autoren, was schon dadurch zum Ausdruck kommt, daß keine einheitliche Bezeichnung für diese Substanz existiert. Ranvier nennt dieselbe Eleidin, während Waldeyer und Unna von Kerato-Hyalin sprechen. Zabludowsky, Lawdowsky und Zander halten die Körner für flüssige Hornsubstanz auf Grund ihrer Untersuchungen an em-

bryonalen Vogelschnäbeln. Blescho und Reinke sehen in der Körnersubstanz eine Vorstufe des Keratins, das sie Prokeratin I nennen; sie trennen so dasselbe von Prokeratin II, das eine Übergangsstufe zwischen protoplasmatischer und Hornsubstanz bilden soll.

Ranvier fand bei seinen Untersuchungen, daß die Körner eine flüssige Substanz darstellen und durch ihre Consistenz sowie ihr Lichtbrechungsvermögen einem Öle gleichen. Er constatierte weiterhin bei Färbung mit ammoniakalischem Pikrokarmin, daß im darüberliegenden Stratum lucidum an der Schnittfläche unregelmäßig gestaltete Tröpfchen und Lachen sich befanden, die bei Druck auf das Deckglas ihre Form veränderten und die das gleiche tinctorielle Verhalten zeigten als die Körnersubstanz. Ranvier schloß daraus auf die gleichartige Beschaffenheit beider Substanzen und auf die flüssige, ölartige Form derselben, sodaß eine Diffusion aus dem Stratum granulosum in das Stratum lucidum zustande kommen kann. Er nannte auf Grund dieser Befunde diese Substanz Eleidin.

Waldeyer und später Unna nahmen eine mikrochemische Untersuchung der Substanz vor; das Ergebnis derselben ist bei den beiden Forschern übereinstimmend. Nach ihrer Ansicht ist die Körnersubstanz eine albuminoide Masse, die nahe verwandt ist dem Hyalin von Recklinghausens. Waldeyer wählte daher die Bezeichnung Kerato-Hyalin; es soll der Name darauf hinweisen, daß die Körner ein Degenerationsproduct der verbrauchten Zellen der Oberhaut sind, aber noch die Fähigkeit besitzen, am Verhornungsprozeß activ teilzunehmen.

Ranviers Befunde wurden von den deutschen Autoren vielfach nachgeprüft; meist aber mit negativem Erfolge, wohl wegen ungeeigneter Präparation. Denn Unna überzeugte sich, wie Lazansky mitteilt, aus eigener An-

schauung bei Ranvier von der Richtigkeit der Angaben des französischen Forschers. Buzzi konnte im Jahre 1889 nachweisen, daß die Körner im Stratum granulosum und die Substanz im Stratum lucidum nicht identisch sind. Wenngleich das ammoniakalische Pikrokarmin beide Substanzen färbt, so tritt bei Verwendung von sulfosaurem Nigrosin, von Alkannaextract wie auch von Osmiumsäure nur eine Tinktion des Eleidin ein; die Körner bleiben ungefärbt. Er behauptet, daß das Eleidin infolge seiner Affinität zu ätherischen Farbenextracten und seiner Färbbarkeit mit Überosmiumsäure ein fettes Öl ist und schlägt vor, man möge fernerhin für die Körnersubstanz den Namen Kerato-Hyalin wählen und mit Eleidin lediglich die Substanz des Stratum lucidum bezeichnen.

Aus dem Angeführten geht hervor, daß noch manche Frage über den Verhornungsprozeß ihrer Lösung harrt. Soviel aber steht fest, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Körnersubstanz und Verhornung besteht, ebenso daß unter normalen wie unter pathologischen Verhältnissen der Verhornungsprozeß in gleicher Weise sich abspielt. Es wird wohl Posner recht zu geben sein, wenn er als Kriterium für die Epidermisierung das Auftreten des Stratum granulosum bezeichnet, das ja, wie wir gesehen haben, mehr oder weniger an jeder Stelle der Oberhaut des Körpers nachweisbar ist.

Kehren wir zu unseren Fällen zurück! Wenngleich uns bei Fall 1 und 2 keine Krankengeschichten zur Verfügung stehen, so dürfen wir doch für die pathologischen Prozesse, die sich dort abspielten, den Neisser'schen Gonococcus verantwortlich machen. Bei der außerordentlichen Häufigkeit der gonorrhoischen Infection, die soweit geht, daß, abgesehen von ganz jugendlichen Individuen,

eine vollkommen normale männliche Urethra ein seltener Befund ist, sind wir gewiß zu diesem Schluß berechtigt. Was unsere Fälle besonders auszeichnet, ist einmal die Mächtigkeit der Hornproduction sowie die Tatsache, daß sich die Keratosis nicht auf die stricturierten Partien der Harnröhre beschränkt, sondern auch an anderen Stellen der Urethralschleimhaut auftritt.

So bei Fall 1. Die Strictur sitzt im mittleren Drittel der Pars pendula. Die Keratosis hat sich weit über die ganze vordere Harnröhre ausgebreitet, am intensivsten in dem distalen und mittleren Drittel der Pars pendula. Dieser Sitz der Keratosis in der Urethra anterior weist uns darauf hin, wo wir die Erklärung für dieselbe zu suchen haben. Die vordere Harnröhre, namentlich die Pars pendula, ist der ausschließliche Sitz der Littré'schen Drüsen, deren Zahl und Lage bekanntlich individuellen Schwankungen unterworfen ist. Von der gonorrhoischen Infection, auf deren Schwere und Dauer wir wohl aus dem Ergebnis des ganzen Krankheitsprozesses einen Rückschluß ziehen dürfen, sind jene Drüsen offenbar besonders intensiv ergriffen worden und zum größten Teil nach ausgedehnten Eitererungsvorgängen verödet. Es kam so zu Narben- und Epidermisbildung, die dann zu dieser exquisiten Keratosis im Erscheinungsgebiete jener Drüsen führte. Die geringe Zahl der letzteren, welche diesen Prozeß überdauerten, hat an der Epithelmetaplasie teilgenommen; das Lumen derselben zeigt sich im mikroskopischen Bild auf größere Strecken hin mit platten, oft mehrschichtig angeordneten Zellen ausgekleidet.

Im Gegensatz zu diesem sich ausschließlich in der vorderen Harnröhre abspielenden Prozesse befindet sich bei Fall 2 die Hornbildung ausschließlich in dem hinteren Abschnitt der Urethra. Es soll damit nicht gesagt sein,

daß die Schleimhaut in der Pars bulbosa und Pars pendula intact ist. Im Gegenteil, wir begegnen den mannigfaltigsten pathologischen Veränderungen, welche die Vielgestaltigkeit des durch die gonorrhoische Infection erzeugten Krankheitsbildes gut zu illustrieren vermögen. Im Vordergrund unseres Interesses steht aber der von der Keratosis ergriffene Teil der Harnröhre, hier also die Urethra posterior. Der Verhornungsprozeß beginnt an der Stricturstelle der Pars membranacea und verschwindet am Caput gallinaginis. Die colossale Verkleinerung des Durchmessers der unelastisch und starrwandig gewordenen Pars membranacea bildete offenbar ein mächtiges mechanisches Hindernis für die Harnentleerung. Wir sehen dies ausgedrückt einerseits in der charakteristischen spindelförmigen Ausbuchtung der hinteren Harnröhre und andererseits in der compensatorischen Hypertrophie der Blasenmusculatur. Auf der Strecke zwischen Strictur und Caput gallinaginis befinden sich, wie bereits erwähnt, die verhornten Schleimhautpartien. Das Bild, das sich uns hier präsentiert, unterscheidet sich wesentlich von dem als Fall 1 beschriebenen. Abgesehen von der topographischen Verschiedenheit bestehen auch Differenzen in der Anordnungsweise der Hornsubstanz. Dort war die ganze Oberfläche der ehemaligen Schleimhaut mit Hornlamellen bedeckt, die eine zusammenhängende Membran bildeten. Hier fehlt die Kontinuität; die Hornbildung ist auf einzelne Herde beschränkt, zwischen denen sich flächen- oder trichterartige Vertiefungen befinden, und zeichnet sich dadurch aus, daß sie in Form von wallartigen, gewulsteten Vorsprüngen auftritt, die parallel zur Längsrichtung verlaufen. Ziehen wir die Entstehungsweise der Keratosis in der hinteren Harnröhre in Betracht, so finden wir, wie ich glaube, eine ungezwungene Erklärung für diese Er-

scheinungen. Auf rein mechanische Druckwirkung können solche ausgedehnte Verwüstungen nicht zurückzuführen sein. Die starken Einsenkungen mit unterminierten Rändern und wie zerfressen aussehendem Grunde deuten auf Einschmelzungsprozesse hin, die hier abgelaufen sein müssen. Drüsen, die vereitern könnten, sind hier nicht vorhanden. Dagegen ist, wie Neelsen hervorhebt, die Urethra posterior die Prädilectionsstelle für periurethrale Abscesse. Solche müssen hier vorgelegen haben; dieselben sind dann teils in das Lumen durchgebrochen und haben die unregelmäßigen Substanzverluste herbeigeführt, teils aber sind dieselben subepithelial geblieben, haben durch ihren chronisch-entzündlichen Reiz celluläre Umbildungsprozesse veranlaßt und schließlich durch nutritive Störungen zu circumscripter Hornbildung angeregt. An Prostataabscesse zu denken und dieselben ätiologisch zu verwerten, sind wir nicht berechtigt, nachdem entsprechende pathologische Veränderungen des Prostatagewebes fehlen.

Fall 3 gibt uns ein sehr anschauliches und instructives Bild; eine weitere Erklärung ist hier überflüssig.

Es ist bedauerlich, daß Befundsprotokolle über endoskopische Untersuchungen nicht zur Verfügung stehen. Ich bin jedoch in der Lage, über einen Fall von Keratosis den endoskopischen Befund mitzuteilen. Spezialarzt Herr Dr. Joofs hatte die Güte, mir das Befundprotokoll über diesen in seiner Behandlung stehenden Fall zur Verwertung für meine Zwecke zu überlassen. Ich spreche Herrn Dr. Joofs auch an dieser Stelle meinen besten Dank für diese Freundlichkeit aus.

Es handelt sich um einen kräftigen Mann von 33 Jahren, der seit vier Jahren an Urethritis erkrankt ist und vor zwei Monaten eine Epididymitis überstanden hat. Ausfluß ist vorhanden von wechselnder Stärke und gelblich- bis

grauweißer Farbe. Gonococcen sind im Secret nicht vorhanden, dagegen reichlich Streptococcen. Die endoskopische Untersuchung der Pars anterior urethrae hatte folgendes Ergebnis:

1. Bulbalteil: Schleimhautfalten verdickt. Oberfläche mit glänzenden, dünnen Auflagerungen bedeckt. Farbe derselben: grauweiß. Farbe der Schleimhaut: dunkelbraunrot.

2. Proximale Hälfte der Pars pendula: Urethralwand starr (Trichter hinter dem Tubus klafft), Schleimhautfalten plump, Oberfläche mit grauweißem Belag bedeckt, dessen oberste Schicht sich durch den Tubus abstreifen läßt. An einzelnen Stellen schimmert die blasse Schleimhaut durch den Belag durch. Littré'sche Drüsen reichlich sichtbar, teilweise cystenartig erweitert. Vereinzelte eiternde Krypten, umgeben von einem dicken Wall grauweißen Belages.

3. Distale Hälfte der Pars pendula: Der grauweiße Belag kleidet die beiden Längsfalten, in welche sich die Schleimhaut zusammenlegt, in dicker Schicht vollständig aus. An der oberen und unteren Wand der Urethra ist er kaum angedeutet. Drüsen hier spärlicher, Krypten reichlicher.

Beim Einführen des Endoskoptubus in die vordere Harnröhre hat man das Gefühl, wie wenn er über trockenes Leder fahre. Leichtes Knirschen. Tubus dringt schwer ein, obgleich er nur 25 (Charrière) dick ist und die Urethra mit dem Dilatator leicht auf 38 (Charrière) gedehnt wurde.

Im Laufe der Behandlung, die noch nicht abgeschlossen ist, trat eine wesentliche Besserung ein; die Harnröhre ist jedoch noch vom Bulbus bis zum Orificium externum von einem dünnen, glänzenden, grauweißlichen Belage bedeckt.

Es erinnert dieser Befund an unseren Fall 1, wo sich die Keratosis auf die vordere Harnröhre beschränkt hat und die Littré'schen Drüsen an dem Vereiterungsprozeß intensiv beteiligt waren.

Es ist mir eine angenehme Pflicht Herrn Obermedizinalrat Professor Dr. von Bollinger für die Übernahme des Referates, sowie Herrn Professor Dr. Dürck für das freundliche Interesse an dieser Arbeit und für die erhaltenen wertvollen Ratschläge meinen verbindlichsten Dank auszudrücken.

Literatur-Verzeichnis:

Chiari, Über sog. Indigosteinbildung in d. Nierenkelchen u. -Becken. Prager med. Woch.-Schrift No. 50. Jahrg. 1888.

Dürck, Atlas u. Grundriß der pathologischen Histologie. München 1903.

Feuerstack, Über d. Verhalten d. Epithels d. Lungenalveolen bei d. fibrinösen Pneumonie. Göttingen. 1882.

Friedländer, Untersuchgn. über Lungenentzündung nebst Bemerkung. üb. d. normal. Lung.-Epithel. Berlin 1873.

Hansemann, Studien über d. Spezifität, d. Altruismus u. d. Anaplasie der Zellen.

Kanthack, Studien über die Histologie der Larynx-Schleimhaut. I. II. Virchows Archiv Bd. 119.

Lazansky, Zur Keratohyalin-Frage. Zeitschrift f. Heilkunde. Bd. XI. 1890.

Liebenow, Über ausgedehnte Epidermisbildungen der Harnwege. I. D. Marburg 1891.

Neelsen, Über einige histologische Veränderungen in der chron. entzündet. männlichen Urethra. Vierteljahrschrift f. Dermatolog. u. Syphilis. Heft 4. Jahrg. 1887.

Oberländer-Neelsen, Zur Pathologie u. Therapie des chron. Trippers. I. II. ibidem.

Ohloff, Über Epithelmetaplasie u. Krebsbildung an d. Schleimhaut d. Gallenblase u. Trachea. Inaugural-Dissertation Greifswald 1891.

Philippson, Über d. Formveränderungen des Papillarkörpers der Haut durch die Wirkung einfacher mechanischer Kräfte. Virchows Archiv Bd. 120.

Posner, Untersuchungen über Schleimhautverhornung. Virchows Archiv Bd. 118.

Sangalli, D. Metaplasien der krankhaften Gewebe. Festschrift für Rud. Virchow.

Unna, Über d Keratohyalin u. seine Bedeutung. Monatschr. f. pract. Dermat. Bd. I. 1882.

Virchow, R., Über Metaplasie. Archiv Bd. 27.

— Cellularpathologie. Archiv Bd. 8.

Waldeyer, Untersuchungen über d. Histogenese der Horngebilde. Bonn 1882.

Zeller, Plattenepithel im Uterus. Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkolog. Bd. XI. 1884.

Erklärung siehe Seite 7 &ff.